PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5:

F28D 15/02, B01L 7/00

A1

(11) Numéro de publication internationale: WO 90/08298

(43) Date de publication internationale: 26 juillet 1990 (26.07.90)

FR

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00042

(22) Date de dépôt international: 19 janvier 1990 (19.01.90)

(30) Données relatives à la priorité: 89/00681 20 janvier 1989 (20.01.89)

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BERTIN & CIE [FR/FR]; B.P. 3, F-78373 Plaisir Cèdex (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DUTERTRE, Bernard [FR/FR]; 14, rue du Château, F-92200 Neuilly-s/Seine (FR). DUFAU, Frédéric [FR/FR]; 9, hameau de Bois-Fontaine, F-78170 La-Celle-Saint-Cloud (FR). DUVAL, Dominique [FR/FR]; 64, rue A.-Jolly, F-78000 Versailles (FR). GINOT, Frédéric [FR/FR]; 92, rue de la Procession, F-75015 Paris (FR). HACHE, Jean [FR/FR]; 3, allée de l'Epée, F-78960 Voisins-le-Bretonneux (FR). COHEN, Daniel [FR/FR]; 5, rue Jeanne-d'Arc, F-94160 Saint-Mande (FR). MARCADET-TROTON, Agnès [FR/FR]; 12, place Bonsergent, F-75010 Paris (FR).

(74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).

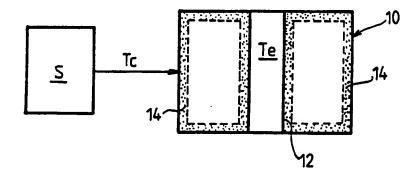
(81) Etats désignés: AU, BR, CA, JP, KR, NO, US.

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR FAST REGULATION OF A WALL TEMPERATURE

(54) Titre: PROCEDE ET DISPOSITIF DE REGULATION RAPIDE D'UNE TEMPERATURE DE PAROI



(57) Abstract

Method and device for the fast thermal regulation of elements (12) in thermal contact with a fluid held in liquid-vapor equilibrium in a sealingly closed and heat insulated housing (10) by means of an outer energy source (S) imposing an order value temperature (Tc) to the fluid held in the housing (10) and causing, by change of phase of such fluid, a variation corresponding to the temperature (Ti) of the elements (12). The invention applies particularly to molecular biology reactions at controlled temperatures.

(57) Abrėgė

Procédé et dispositif de régulation thermique rapide d'éléments (12) en contact thermique avec un fluide contenu en équilibre liquide-vapeur dans une enceinte (10) fermée de façon étanche et calorifugée, au moyen d'une source d'énergie extérieure (S) imposant une température de consigne (Tc) au fluide contenu dans l'enceinte (10) et provoquant, par changement de phase de ce fluide, une variation correspondante de la température (Te) des éléments (12). L'invention s'applique en particulier à la réalisation de réactions de biologique moléculaire à température contrôlée.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
ΑU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GA	Gabon	MW	Mahwi
BF	Burkina Fasso	GB	Royaume-Uni	NI.	Pays-Bas
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NO	Norvèse
BJ	Benin	π	· Italie	80	Roumanie
BR	Britail	JP	Japon	SD SD	Soudan .
CA	Canada	KP	République populaire démocratique	SE	Suede
Œ	République Centraficaine		de Corte	SN SN	
CG	Congo	KR	République de Corée	SU SU	Sénégal
CH	Suine	u	Licehtenstein		Union soviétique
CM	Camerous	LK .	Sri Lanka	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'			TG	Togo
DK	Danemark	m	Luxmbourg	US	Etats-Unis, d'Améri
	Company 2	MC	Monaco		

1

PROCEDE ET DISPOSITIF DE REGULATION RAPIDE D'UNE TEMPERATURE DE PAROI

L'invention concerne un procédé et un dispositif de régulation rapide de la température d'une pluralité de zones de paroi, ainsi que les applications de ce procédé et de ce dispositif, notamment à des opérations de biologie moléculaire comportant des réactions à température contrôlée telles que par exemple des opérations de traitement enzymatique d'ADN.

Certaines de ces opérations nécessitent de soumettre des échantillons de cellules ou de macromolécules à des cycles thermiques comprenant des paliers de température chacun déterminé de façon très précise en durée et en température (\Delta T < 0,1° C). Dans certains cas, ces cycles de température doivent être répétés de nombreuses fois.

Il est de plus souhaitable, pour des raisons de rendement, de réaliser ces opérations simultanément 20 sur un grand nombre d'échantillons. Il faut alors pouvoir contrôler dans le temps, de façon très précise, d'un grand nombre d'échantillons, température faire varier de façon uniforme la température ces échantillons, et réaliser les transitions entre paliers de température aussi rapidement que possible pour que la durée totale d'une opération déterminée soit compatible avec une application industrielle (les durées des réactions biologiques ne pouvant quant à elles pas être réduites).

L'invention a précisément pour objet un procédé et un dispositif de régulation rapide d'une température, qui permettent de satisfaire aux conditions exprimées ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé 35 et un dispositif de ce type, qui soient notamment applicables à la réalisation d'opérations de biologie moléculaire du type précité, simultanément sur un grand nombre d'échantillons biologiques.

L'invention a encore pour objet un procédé et un dispositif de ce type, qui soient applicables à d'autres cas, lorsqu'il faut faire varier de façon rapide et précise la température d'un élément ou d'un ensemble d'éléments, comme c'est par exemple le cas dans des réacteurs à température de paroi contrôlée, des réacteurs enzymatiques, des réacteurs cellulaires, des réacteurs de polymérisation, de traitement ou de transformation des matériaux plastiques, en photographie (traitement des films), etc.

L'invention propose donc un procédé de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de 15 paroi en particulier de réceptacles contenant échantillons biologiques, pour les· soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques comportant des paliers successifs de durées températures prédéterminées, séparés par des transitions 20 brusques, caractérisé en ce qu'on entoure lesdites zones de paroi d'une enceinte fermée, étanche qui contient un équilibre liquide-vapeur d'un fluide approprié transfert de chaleur en contact thermique avec lesdites zones de paroi, cette enceinte permettant d'une part la 25 libre circulation de la phase vapeur du fluide et comportant d'autre part un revêtement interne circulation capillaire de la phase liquide du fluide, et en ce qu'on cède et on prélève de la chaleur audit fluide au moyen d'au moins une source extérieure par échange 30 thermique avec le fluide, pour maintenir égale à une température de consigne imposée par ladite source la température desdites zones de paroi, par condensations et vaporisations locales du fluide dans ladite enceinte.

L'invention fait une application particulière, 35 nouvelle et inventive, de la technique du "caloduc" utilisée initialement dans l'industrie spatiale pour

3

évacuer rapidement une grande quantité de chaleur produite par un élément chauffant, qui est en général un boîtier d'électronique intégré à un satellite. Le caloduc est essentiellement un tube fermé contenant un revêtement interne d'un matériau poreux à circulation capillaire de liquide, et un fluide déterminé restant à l'état diphasique liquide-vapeur dans le tube dans les conditions de travail envisagées. Les deux extrémités du tube sont raccordées, l'une à l'élément chauffant, l'autre à 10 surface de dissipation de chaleur à l'extérieur rayonnement. Le transfert de chaleur entre l'élément chauffant et l'extérieur se fait dans le caloduc par changement de phase du fluide qui, de façon continue, se vaporise au voisinage de l'élément chauffant 15 condense au voisinage de la surface de diffusion vers l'extérieur, le revêtement de matériau capillaire assurant de facon continue et quasi-instantanée transfert du liquide de l'extrémité froide à l'extrémité chaude du caloduc. La conductibilité thermique d'un 20 caloduc est très élevée, de plusieurs ordres de grandeur supérieure à celle du cuivre, par exemple.

L'invention utilise ce principe connu, pour évacuer de façon continue une quantité importante de chaleur d'un élément chauffant vers un environnement 25 extérieur froid, mais pour réaliser de façon précise et quasi-instantanée des cycles de variation de température de parois en contact avec un fluide approprié. Plus précisément, l'invention permet de chauffer de refroidir à volonté et de façon quasi-instantanée 30 échantillons en contact thermique avec fluide approprié en équilibre diphasique liquide-vapeur, et maintenir ces échantillons à une température précise pendant une durée déterminée.

En d'autres termes, l'invention permet, en 35 utilisant le même moyen, de maintenir une température à une valeur prédéterminée et de faire varier brusquement

4

cette température jusqu'à une autre valeur prédéterminée, grâce au fait que le moyen utilisé présente vis-à-vis de l'extérieur, soit une inertie thermique sensiblement infinie (qui lui permet de maintenir la température précise prédéterminée et de la soustraire aux influences des phénomènes extérieurs parasites), soit une inertie thermique sensiblement nulle (ce qui lui permet de faire varier très rapidement cette température, jusqu'à une autre valeur prédéterminée).

10 Selon une autre caractéristique de l'invention, le procédé consiste également à déterminer la nature et la masse totale du fluide en fonction du volume de ladite enceinte de telle sorte que l'équilibre liquide-vapeur du fluide et l'imprégnation du revêtement capillaire par le fluide en phase liquide soient maintenus pour toute température comprise dans une gamme prédéterminée de températures de consigne.

Lorsque le procédé selon l'invention est utilisé pour des opérations de biologie moléculaire, où la
température d'un échantillon peut varier selon un cycle
déterminé entre des valeurs extrêmes de 0 et 100° C
environ par exemple, l'invention permet de faire varier
de façon quasi-instantanée la température des
échantillons soumis à ces réactions, pour lui faire
prendre n'importe quelle valeur comprise entre les
valeurs extrêmes précitées.

La source de chaleur utilisée peut être du type réversible, permettant sélectivement d'augmenter et de diminuer la température de consigne du fluide, ou bien peut comprendre deux sources de chaleur commutables, l'une permettant d'augmenter la température de consigne du fluide et l'autre de la diminuer.

En variante, la source d'énergie extérieure peut comprendre des moyens permettant de faire varier la 35 pression de vapeur du fluide dans l'enceinte.

5

En effet, une variation de la pression de vapeur du fluide dans l'enceinte permet soit d'élever la
température de ce fluide (compression de la phase
vapeur), soit de diminuer cette température (détente de
la phase vapeur). Moyennant un étalonnage et une
détection précise de la pression et de la température du
fluide, un moyen classique de variation de pression du
type paroi déformable par exemple, permet de déterminer
la température de consigne du fluide.

Dans le cas où l'invention est appliquée à des réactions de biologie moléculaire, les éléments dont on va réguler la température peuvent être des tubes munis de membranes de filtration et contenant des échantillons biologiques tels que des cellules ou des macro-molécules, et le procédé selon l'invention consiste alors à combiner les variations cycliques de température avec des additions de réactifs et des variations de pression dans les tubes, par exemple pour le traitement d'ADN.

Dans ce cas, les durées des transitions entre 20 des paliers prédéterminés de température deviennent sensiblement négligeables par rapport à la durée cumulée des réactions biologiques elles-mêmes.

L'invention propose également un dispositif de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de 25 paroi, en particulier de réceptacles contenant échantillons biologiques, pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques ' comportant des paliers successifs de durées températures prédéterminées, à transitions brusques, 30 caractérisé en ce qu'il comprend une enceinte fermée étanche qui contient un équilibre liquide-vapeur fluide approprié de transfert de chaleur en contact thermique avec lesdites zones de paroi, cette enceinte fermée permettant la libre circulation de la phase vapeur fluide et comprenant un revêtement interne .circulation capillaire de la phase liquide du fluide, ce

25

descriptif comprenant encore au moins une source extérieure en échange thermique avec le fluide et des moyens de commande de cette source pour prélever et céder de la chaleur audit fluide et maintenir égale à une température de consigne imposée par ladite source la température desdites zones de paroi, par condensations et vaporisations locales du fluide dans l'enceinte.

Dans un mode de réalisation de ce dispositif, applicable notamment aux réactions de biologie moléculaire, l'enceinte comporte des passages parallèles débouchant à l'extérieur et formant réceptacles ou logements de tubes dans lesquels sont placés des échantillons biologiques tels que des cellules ou des macromolécules.

Les parois de ces passages forment des moyens de transfert thermique par conduction entre le contenu des réceptacles ou les tubes et le fluide contenu dans l'enceinte, tandis que les parois de l'enceinte sur lesquelles débouchent les extrémités des passages sont recouvertes à étanchéité par des capots associés à des moyens de mise en pression ou en dépression du contenu des réceptacles ou des tubes.

De préférence, les tubes sont portés à une extrémité par une même plaque transversale destinée à être appliquée sur une paroi de l'enceinte lorsque les tubes sont logés dans les passages de l'enceinte.

On peut ainsi traiter simultanément un très grand nombre de tubes contenant chacun un échantillon biologique.

L'invention sera mieux comprise et d'autres détails, caractéristiques et avantages celle-ci de apparaîtront plus clairement la à lecture la description qui suit, faite à titre d'exemple, en référence aux dessins annexés dans lesquels :

la figure 1 est un schéma de principe de 35 l'invention;

7

la figure 2 représente schématiquement un dispositif selon l'invention, pour des opérations de biologie moléculaire;

la figure 3 est une vue schématique en coupe d'une partie essentielle du dispositif de la figure 2;

la figure 4 représente schématiquement une variante de réalisation du dispositif.

On se réfère tout d'abord à la figure 1, pour expliquer le principe de l'invention.

10 La référence 10 désigne une enceinte étanche fermée et de préférence au moins localement calorifugée, comprenant une paroi 12, par exemple tubulaire, dont on veut faire varier la température. La paroi 12 est en contact avec un fluide enfermé dans l'enceinte 10 et qui 15 se trouve en équilibre liquide-vapeur pour toutes les vaentre lesquelles on veut faire varier la température de la paroi 12. Le fluide en phase liquide imprègne complètement un revêtement 14 en matériau poreux ou fibreux par exemple, capable d'assurer une circulation 20 capillaire du liquide, et qui tapisse l'enceinte 10 et la paroi 12 en ménageant des chemins continus de circulation capillaire de liquide entre la paroi 12 et une partie périphérique de la paroi de l'enceinte 10.

Cette paroi périphérique de l'enceinte 10 est en contact thermique avec une source d'énergie extérieure S telle qu'une source de chaleur du type réversible (à effet Peltier par exemple ou à circulation de fluide). Cette source S est destinée à imposer une température de consigne Tc au fluide qui se trouve dans l'enceinte 10 en 30 équilibre liquide-vapeur, de telle sorte la température Te de la paroi 12 devienne égale à la température de consigne Tc le plus rapidement possible. Lorsque la température de consigne Tc est supérieure à la température du fluide, il se produit localement, dans la 35 zone de contact thermique avec la source de chaleur extérieure S, une vaporisation d'une partie du fluide en

phase liquide, qui se traduit par une augmentation de la pression à l'intérieur de l'enceinte 10. température d'équilibre liquide-vapeur varie dans le même sens que la pression, l'augmentation précitée de 5 pression se traduit par une augmentation de la valeur de la température d'équilibre liquide-vapeur l'enceinte. Cette température devient supérieure à température de la paroi 12, ce qui provoque condensation locale du fluide. Cette condensation 10 traduit par un dégagement de chaleur, le fluide cédant sa chaleur latente de condensation aux parties froides de l'enceinte. Si l'enceinte 10 est convenablement calorifugée, la seule source froide disponible est la paroi 12, qui reçoit donc la chaleur latente de condensation de la partie condensée du fluide. Cet apport de chaleur se traduit par une augmentation de la température Te de la paroi 12.

Ce double phénomène de vaporisation locale du fluide dans la zone de contact thermique avec la source 20 de chaleur extérieure S, et de condensation locale dans la zone de contact avec la paroi 12 se traduit par une circulation capillaire du liquide de la paroi 12 vers la zone de contact avec la source S, et se poursuit jusqu'à l'équilibre des températures obtenu pour Tc = Te. Comme 25 la chaleur latente de condensation du fluide est très supérieure à sa chaleur spécifique pour les variations de température considérées, l'élévation de la température de la paroi 12 est quasi-instantanée. Ce sont en fait les transferts de chaleur par conduction à travers la paroi de l'enceinte 10, qui vont ralentir la régulation de 30 température.

Inversement, lorsque l'on souhaite diminuer la température de la paroi 12 par rapport à la température d'équilibre, on diminue la température de consigne Tc jusqu'à la valeur souhaitée, ce qui se traduit par une condensation locale de fluide dans l'enceinte 10, une

diminution de la pression dans cette enceinte et une diminution correspondante de la température d'équilibre liquide-vapeur du fluide, et donc par une vaporisation de liquide au voisinage de la paroi 12. Le liquide qui se vaporise prélève sa chaleur latente de vaporisation sur la paroi 12, qui est la seule source chaude disponible. La température de la paroi 12 diminue donc jusqu'à devenir égale à la température de consigne Tc, grâce au transfert de fluide en phase liquide dans le revêtement capillaire de l'enceinte 10, entre ses zones de contact thermique avec la source S et la paroi 12.

Un choix de matériaux appropriés permet d'améliorer le transfert de chaleur par conduction entre le fluide contenu dans l'enceinte 10, la paroi 12 et la source de chaleur extérieure S. En ce qui concerne cette dernière, les moyens de liaison avec l'enceinte 10 peuvent également être du type caloduc si nécessaire et conformés éventuellement pour recevoir simultanément plusieurs enceintes.

On peut bien entendu, au lieu d'utiliser une source de chaleur S du type réversible, utiliser sélectivement une source extérieure chaude et une source extérieure froide, dont l'une servira à augmenter la température de consigne, et l'autre à la diminuer.

On peut également, en variante, remplacer cette source de chaleur extérieure par un moyen approprié de variation de la pression de vapeur du fluide à l'intérieur de l'enceinte 10. Cette variation de pression peut se faire, soit par injection de fluide sous pression dans l'enceinte, soit par diminution du volume de l'enceinte, au moyen d'une paroi mobile ou d'une paroi élastiquement déformable du type membrane.

Dans tous les cas, une source d'énergie extérieure S permet, par changement de phase du fluide contenu dans l'enceinte 10, de faire varier rapidement, quasi-instantanément, la température de la paroi 12.

10

L'enceinte 10 permet également de maintenir la température de la paroi 12 à une valeur de consigne imposée par la source S. Toute variation de la température de paroi 12 qui serait due par exemple à un dégagement ou une absorption de chaleur au cours d'une réaction chimique est immédiatement et automatiquement compensée par l'enceinte 10 qui protège également la paroi 12 des influences extérieures parasites.

figure 2 représente dispositif 10 d'application dυ principe selon l'invention. faciliter la compréhension, on a donné en figure 2 les mêmes références qu'en figure 1 aux éléments dispositif qui correspondent à ceux représentés en figure 1.

15 On retrouve donc en figure 2 une enceinte 10 fermée de façon étanche, contenant un fluide approprié en équilibre diphasique liquide-vapeur et un revêtement interne assurant une circulation capillaire du fluide en phase liquide, et dans laquelle sont ménagés des passages 20 de réception des éléments dont il faut réguler température. La source extérieure de chaleur S est en contact thermique conduction par avec la périphérique de l'enceinte 10, dont les deux parois transversales supérieure et inférieure 16,18 sont calori-25 fugées.

Les éléments sont des tubes 12 portés par une même plaque 20 et sont destinés à s'engager dans des passages parallèles traversants 22 de l'enceinte 10 qui sont conformés de façon à recevoir les tubes 12 en établissant un bon contact thermique avec eux. Pour cela, les tubes 12 peuvent être à surface extérieure légèrement tronconique, les passages 22 ayant une surface intérieure correspondante.

Les tubes 12 sont dans le cas présent ouverts 35 à leurs deux extrémités, et leurs extrémités supérieures débouchent sur la face supérieure de la plaque 20. Des

11

capots 24 et 26 sont prévus pour recouvrir de façon étanche, respectivement, la plaque 20 portant les tubes 12 et la face inférieure 18 de l'enceinte 10. Ces capots 24,26 sont reliés à des moyens 28 de commande de la pression régnant aux deux extrémités des tubes 12, de part et d'autre d'une membrane de filtration montée transversalement à l'intérieur de chaque tube 12.

Les moyens 28 commandent également le fonctionnement de la source d'énergie extérieure S, pour 10 régler la température dans les tubes 12.

La figure 3 est une vue schématique en coupe, plus détaillée, de la partie essentielle de ce dispositif en position de fonctionnement.

On voit en figure 3 les tubes cylindriques 12 comprenant une membrane de filtration 30, qui sont encastrés dans les passages traversants 22 de l'enceinte 10, et les capots 24 et 26 montés de façon étanche, respectivement sur la plaque 20 portant les tubes 12 et sur la paroi inférieure de l'enceinte 10. Des plaques ou feuilles 32 de matériau thermiquement isolant perforées au débouché des passages 22, sont interposées entre les parois supérieure et inférieure de l'enceinte 10 d'une part, et la plaque 20 et le capot inférieur 26, respectivement, d'autre part.

Le fluide utilisé dans le dispositif selon l'invention est par exemple un "fréon" (marque déposée) présentant les caractéristiques requises.

Le revêtement de matériau par exemple poreux ou fibreux assurant la circulation capillaire du liquide de l'intérieur de l'enceinte 10 peut être un matériau par exemple fritté, mouillable par le liquide et utilisé de façon classique dans l'industrie frigorifique.

L'enceinte 10 est réalisée en matériau résistant aux variations de pression (celles-ci sont de 5 l'ordre de 15 % environ de part et d'autre d'une pression moyenne lorsque la température varie de 0 à 100°C), le

12

matériau pouvant être, soit un bon conducteur thermique tel que le laiton pour un transfert de chaleur optimal avec la source extérieure S, soit un matériau thermiquement isolant pour réduire les transferts de chaleur par les faces supérieure et inférieure 16, 18 de l'enceinte. Dans le premier cas, les faces 16, 18 de l'enceinte sont calorifugées tandis que, dans le second cas, on prévoit des moyens de transfert de chaleur à travers la paroi périphérique de l'enceinte.

10 Dans la variante de réalisation représentée schématiquement en Figure 4, le dispositif comprend une enceinte 10 du type précité, associée à une source de chaleur extérieure S et recevant, dans les cavités de sa face supérieure, des puits ou tubes 12 portés à leurs 15 extrémités supérieures par une même plaque 20. Cette 20 est recouverte d'un film 34 de matière imperméable qui obture les puits ou tubes 12. Un capot chauffant ou refroidissant 36 recouvre la plaque 20 et est associé à des moyens 38 de régulation thermique 20 maintenant sa température sensiblement égale à celle des tubes 12.

Bien entendu, le capot 36 peut également être constitué par une enceinte de même type que l'enceinte 10, associé à la même source S que celle-ci.

Le nombre de tubes 12 portés par la plaque 20 peut être relativement important (par exemple et de façon classique 96 tubes en 8 rangées et 12 colonnes) et les tubes 12 peuvent être moulés d'une pièce avec la plaque 20.

On peut utiliser le dispositif selon l'invention avec une seule source de chaleur extérieure, de type réversible, ou bien avec deux sources de chaleur commutables, l'une chaude et l'autre froide.

Le dispositif selon l'invention sera, dans la 35 pratique, associé à un robot commandé par ordinateur, qui viendra disposer les échantillons à traiter et les

13

additifs ou réactifs éventuels dans les tubes 12, placera la plaque 20 portant la série de tubes 12 sur l'enceinte 10, déplacera éventuellement cette enceinte d'une source de chaleur à l'autre, etc... La commande de pression aux extrémités des tubes 12 permettra de réaliser des filtrations, des dialyses, des récupérations de matière solide par inversion de la différence de pression, etc...

14

REVENDICATIONS

- 1) Procédé de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi (12, 20) en particulier de réceptacles contenant des échantillons biologiques, 5 pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques identiques comportant des paliers successifs de durées et températures prédéterminées séparés transitions brusques, caractérisé en ce qu'on entoure lesdites zones de paroi d'une enceinte fermée étanche, qui contient un équilibre liquide-vapeur d'un fluide approprié de transfert de chaleur en contact thermique avec lesdites zones de paroi, cette enceinte (10) permettant d'une part la libre circulation de la phase vapeur du fluide et comportant d'autre part un 15 revêtement interne (14) de circulation capillaire de la phase liquide du fluide, et en ce qu'on cède et on prélève de la chaleur audit fluide au moyen d'au moins une source extérieure (S) par échange thermique avec le fluide, pour maintenir égale à une température variable 20 de consigne (Tc), imposée par la source (S), température desdites zones de paroi, par condensations et vaporisations locales du fluide dans ladite enceinte (10).
- 2) Procédé selon la revendication 1, caracté25 risé en ce qu'il consiste à déterminer la nature et la
 masse totale du fluide en fonction du volume de
 l'enceinte (10) de telle sorte que l'équilibre liquidevapeur du fluide et l'imprégnation du revêtement (14) par
 le fluide en phase liquide soient maintenus pour toute
 30 température comprise dans une gamme prédéterminée de
 températures de consigne.
- 3) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite source (S) est d'un type réversible, permettant d'augmenter et de diminuer sélectivement la température de consigne (Tc).

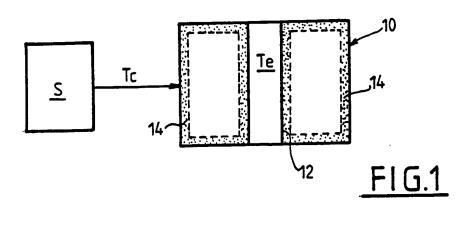
- 4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite source fixant la température de consigne comprend deux sources de chaleur commutables, l'une permettant d'augmenter la température de consigne, et l'autre de la diminuer.
- 5) Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ladite source (S) fixant la température de consigne comprend des moyens permettant de faire varier la pression de vapeur du fluide dans 10 l'enceinte (10).
- 6) Dispositif de régulation thermique rapide d'une pluralité de zones de paroi (12, 20) en particulier de réceptacles contenant des échantillons biologiques, pour les soumettre simultanément à des cycles thermiques 15 identiques comportant des paliers successifs de durées et températures prédéterminées séparés transitions brusques, caractérisé en ce qu'il comprend enceinte (10) fermée étanche qui contient de équilibre d'un fluide approprié liquide-vapeur 20 transfert de chaleur en contact thermique avec lesdites zones de paroi, cette enceinte fermée permettant la libre circulation de la phase vapeur du fluide et comprenant un revêtement interne (14) de circulation capillaire de la dispositif comprenant liquide du fluide, le phase 25 également au moins une source extérieure (S) en échange thermique avec le fluide, et des moyens (28) de commande de cette source, pour prélever et céder de la chaleur audit fluide afin de maintenir égale à une température variable de consigne (Tc), imposée par la source (S), la 30 température desdites zones de paroi, par condensations et vaporisations locales du fluide dans ladite enceinte.
 - 7) Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite source (S) est réversible, et peut sélectivement fournir de la chaleur au fluide et lui en prélèver.

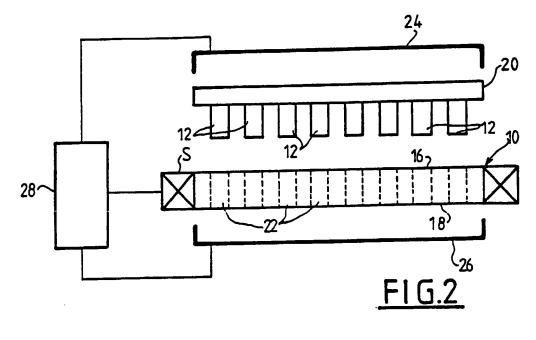
- 8) Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite source extérieure comprend deux sources de chaleur commutables, l'une chaude et l'autre froide.
- 9) Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que ladite source comprend des moyens de variation de la pression de vapeur du fluide contenu dans l'enceinte (10).
- 10) Dispositif selon l'une des revendications 10 6 à 9, caractérisé en ce que la source extérieure (S) est en contact thermique avec ledit fluide par au moins une partie d'une paroi de l'enceinte (10), dont les autres parois (16,18) sont au moins localement calorifugées.
- 11) Dispositif selon l'une des revendications
 15 6 à 10, caractérisé en ce que ladite enceinte (10)
 comprend des passages parallèles (22) débouchant à
 l'extérieur et formant réceptacles et/ou logement de
 tubes (12).
- 12) Dispositif selon la revendication 11, ca20 ractérisé en ce que les parois desdits passages (22) forment des moyens de transfert thermique par conduction
 entre le contenu des réceptacles ou les tubes (12) et le
 fluide contenu dans l'enceinte (10).
- 13) Dispositif selon la revendication 11 ou 25 12, caractérisé en ce que les parois (16,18) de l'enceinte sur lesquelles débouchent les extrémités des passages (22) sont recouvertes à étanchéité par des capots (24,26) associés à des moyens sélectifs (28) de mise en pression ou dépression du contenu desdits réceptacles ou des tubes (12).
 - 14) Dispositif selon la revendication 13, caractérisé en ce que les tubes (12) sont ouverts à leurs deux extrémités et munis de membranes de filtration (30).
- 15) Dispositif selon l'une des revendications 35 11 à 14, caractérisé en ce que lesdits tubes (12) sont portés à une extrémité par une même plaque transversale

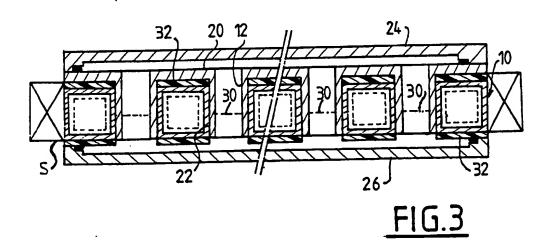
17

(20) destinée à être appliquée sur une paroi (16) de l'enceinte (10).

16) Dipositif selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que les tubes (12) sont portés à leurs 5 extrémités supérieures par une même plaque (20) et sont obturés par un film (34) de matière imperméable posé sur cette plaque, celle-ci étant montée dans l'enceinte (10) précitée et recouverte d'un capot chauffant ou refroidissant (36) associé à des moyens (38) de 10 régulation thermique maintenant sa température à une valeur sensiblement égale à celle des tubes (12).







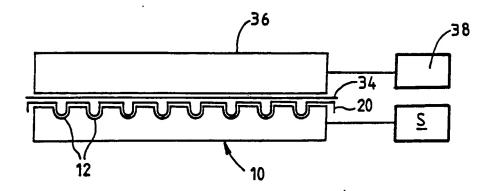


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00042

		International Application No 1 C17		
I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, Indicate all) 6				
Accordin	g to international Patent Classification (IPC) or to both No	stional Classification and IPC		
In	t. Cl. 5 F 28 D 15/02, B	01 L 7/00		
II. FIELD	S SEARCHED			
	Minimum Docum	entation Searched 7		
Classificat	ion System	Classification Symbols		
T 4.		01 7		
Int	. Cl. F 28 D, F 28 F, B	01 L		
		than Minimum Documentation is are included in the Fields Searched		
III. DOCI	IMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of Document, 11 with Indication, where ap	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13	
Y	US, A, 4679615 (LIVNE) 14	l Júlv 1987.	1,6	
-	see figures 1, 2; column			
	column 2, lines 56-59			
A			15	
			, ,	
Y	FR, A, 2193187 (PHILIPS)	ima 1 E.	1, 6	
	<pre>15 February 1974, see cla figures la-4b</pre>	itms 1-3;		
A	ligures la-4D	ĺ	10-12	
A	CH, A, 519149 (BROWN, BOVE	RI & CIE.)	1-8	
	30 March 1972,			
· .	see the whole document			
		16 March 1976	1 2	
A	US, A, 3943964 (ASSELMAN) see abstract; figures la,		1, 2	
	line 64 - column 2, line			
	column 4, line 49 - colum			
	•			
		•		
ĺ				
Special	categories of cited documents: 10	"T" later document published after the	e international filing date	
	ument defining the general state of the art which is not sidered to be of particular relevance	cited to understand the principle invention		
	or document but published on or after the international address	"X" document of particular relevance	e; the claimed invention	
"L" docu	ment which may throw doubts on priority claim(s) or h is cited to establish the publication date of another	involve an inventive atep		
citati	ion or other special reason (as specified) Iment referring to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular relevance cannot be considered to involve a document is combined with one of the combined with	n inventive step when the or more other such docu-	
othe	r means	ments, such combination being of	bylous to a parson skilled	
	ment published prior to the international filing date but than the priority date claimed	"&" document member of the same p	stent family .	
IV. CERTI	FICATION			
Date of the	Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Sea	rch Report	
6 Mar	ch 1990 (06.03.90)	27 March 1990 (27.	.03.90)	
Internations	I Searching Authority	Signature of Authorized Officer		
_	Data - 1 0001			
Euro	pean Patent Office		l.	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

III. DOCU	MENTS CONSIDERED TO SE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHE	(T)
Category *	Cristian of Document, with Indication, where appropriate, of the resevent passages	Resevent to Claim No
A	US, A, 3934643 (LAING) 27 January 1976, see column 3, line 20 - column 4, line 14; figures 2-4	3,4,6-8
A	EP, A, 0212473 (EURATOM) 4 March 1987, see abstract; figures 1, 2	5
A	US, A, 3714981 (RINDERLE) 6 February 1973, see abstract; figure 1	1
A	US, A, 4387762 (RINDERLE) 14 June 1983, see figure 3, column 10, lines 12 -43	9
A	US, A, 4136733 (ASSELMAN et al.) 30 January 1979	
A	US, A, 4370547(WARD) 25 January 1983	·
A	US, A, 3327772 (KEDAIRE) 27 June 1967	
•		
. 0	<u>.</u>	
		÷.
	·	
	•	
		·

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (January 1985)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000042 SA 33985

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/90

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4679615	14-07-87	JP-A- 61149247	07-07-86
FR-A- 2193187	15-02-74	CA-A- 1003818 DE-A- 2333437 GB-A- 1425085 JP-A- 49044350 NL-A- 7209936 US-A- 3955618 US-A- 4095647	18-01-77 31-01-74 18-02-76 26-04-74 22-01-74 11-05-76 20-06-78
CH-A- 519149	15 - 02 - 72	DE-A- 2044222 FR-A- 2101906 NL-A- 7110243	10-02-72 31-03-72 01-02-72
US-A- 3943964	16-03-76	AT-B- 318162 BE-A- 769528 CA-A- 955583 CH-A- 545453 DE-A- 2131607 FR-A,B 2098219 GB-A- 1359841 NL-A- 7009990 SE-B- 358462	25-09-74 05-01-72 01-10-74 31-01-74 20-01-72 10-03-72 10-07-74 11-01-72 30-07-73
US-A- 3934643	27-01-76	AT-A,B 318666 AT-A,B 321518 DE-A,B,C 2230030 FR-A,B 2147342 GB-A- 1392740 AU-B- 473500 AU-A- 4642572 CA-A- 985590 CA-A- 969054 DE-A,C 2242581 DE-A- 2245152 DE-A- 2245153 DE-A- 2265239 DE-A- 2265240 FR-A- 2166905	11-11-74 10-04-75 08-02-73 09-03-73 30-04-75 24-06-76 21-03-74 16-03-76 10-06-75 29-03-73 29-03-73 29-03-73 24-02-77 24-02-77 17-08-73

FORM POOTS

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000042

SA 33985

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/90

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3934643		FR-A,B 2153118 FR-A,B 2153119 GB-A- 1388937 GB-A- 1413675 GB-A- 1388598 SE-B- 388027 US-A- 3893506	27-04-73 27-04-73 26-03-75 12-11-75 26-03-75 20-09-76 08-07-75
EP-A- 0212473	04-03-87	LU-A- 86046 JP-A- 62098191 US-A- 4674562	11-09-86 07-05-87 23-06-87
US-A- 3714981	06-02-73	None	
US-A- 4387762	14-06-83	None	**************************************
US-A- 4136733	30-01-79	DE-A,B,C 2805841 FR-A- 2045022 AT-B- 323359 AT-B- 320891 BE-A- 872472 BE-A- 746377 CA-A- 977742 CH-A- 524547 DE-A- 2322205 DE-A- 1913579 DE-A- 1926744 FR-A,B 2035022 FR-A,B 2183120 FR-A,B 2417181 GB-A- 1435132 GB-A,B 2014298 GB-A- 1227903 GB-A- 1309911 JP-A,B 49041959 JP-A- 54108566 LU-A- 60472 NL-A- 7003220 NL-A- 7206063	16-08-79 26-02-71 10-07-75 10-03-75 30-03-79 31-07-70 11-11-75 30-06-72 22-11-73 24-09-70 26-11-70 14-12-73 07-09-79 12-05-76 22-08-79 15-04-71 14-03-73 19-04-74 25-08-79 05-05-70 22-09-70 06-11-73

FORM POCT

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000042

SA 33985

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/03/90

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Pater men	nt family nber(s)	Publicatio date
US-A- 4136733		SE-B- US-A- US-A- US-A-	380085 3965334 3644110 3664196	27-10-75 22-06-76 22-02-72 23-05-72
US-A- 4370547	25-01-83	None		
US-A- 3327772		None		
		·		
		·	•	
			, "	

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE Demande internationale N° PCT/FR 90/00042

1. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ?				
1 - 1	lassification internationale des brevets (CIB) ou à la fois s	seion la classification nationale et la CIB		
CIB ⁵ :	F 28 D 15/02, B 01 L 7/00	·		
II. DOMA	INES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE			
		ninimale consultée *		
Système	de classification	Symboles de classification		
CII	³ 5: F 28 D, F 28 F	F, B 01 L		
		documentation minimale dans la mesure maines sur lesquels la recherche a porté *		
m, Docu	MENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS 19	·		
Catégorie *	identification des documents cités, 11 ave des passages pertin		Nº des revendications visées 13	
Y	US, A, 4679615 (LIVNE) 14 voir figures 1,2; colo 8-32; colonne 2, lign	onne 1, lignes	1,6	
A			15	
Y	FR, A, 2193187 (PHILIPS) 15 février 1974, voir 1-5; figures la-4b	revendications	1,6	
A			10-12	
Α	CH, A, 519149 (BROWN, BOVE 30 mars 1972, voir le document en en		1-8	
	US, A, 3943964 (ASSELMAN) voir abrégé; figures 1 ligne 64 - colonne 2, colonne 4, ligne 49 - ligne 49	la,1b; colonne 1, ligne 34;	1,2	
			./	
«E» doc rition «L» doc pric «U» doc pric «O» doc une «P» doc pos		To document ultérieur publié postérinternational ou à la date de pri à l'état de la technique pertinent, le principe ou la théorie constitué principe ou la théorie constitué principe ou la théorie constitué quée ne peut être considérée co impliquant une activité inventive d'ouverne peut être considéré activité inventive lorsque le docuplusieurs autres documents de naison étant évidents pour une pue document qui fait partie de la mé	orité et n'appartenant pas mais cité pour comprendre mais cité pour comprendre lant la base de l'invention nent: l'invention revendimme nouvelle ou comme linent; l'invention revendiment et asocié à un ou neme nature, cette combiners on du métier.	
achevee	ile is recherche internationale a été effectivement	Date d'expédition du présent rapport de		
6 ma	rs 1990 .		7. D. 90	
	on chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autories		
OP'	FICE EUROPEEN DES BREVETS	·	T.K. WILLIS	

III. DOCU	(SUITE DES RENSEIGNEMENTS IN MENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS DEUXIÈME FEUILLE)	idiqués sur la
Catégorie *	identification des documents ettés, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	Nº des revendications visées
A	US, A, 3934643 (LAING) 27 janvier 1976, voir colonne 3, ligne 20 - colonne 4, ligne 14; figures 2-4	3,4,6-8
A	EP, A, 0212473 (EURATOM) 4 mars 1987, voir abrégé; figures 1,2	5
. A	US, A, 3714981 (RINDERLE) 6 février 1973, voir abrégé; figure 1	1
A	US, A, 4387762 (RINDERLE) 14 juin 1983, voir figure 3; colonne 10, lignes 12-43	9.
A	US, A, 4136733 (ASSELMAN et al.) 30 janvier 1979	
A	US, A, 4370547 (WARD) 25 janvier 1983	
A	US, A, 3327772 (KEDAIRE) 27 juin 1967	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9000042

SA 33985

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19/03/90

Les reuseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la Date famille de brevet(s) public	
US-A- 4679615	14-07-87	JP-A- 61149247	07-07-86
FR-A- 2193187	15-02-74	CA-A- 1003818	18-01-77
1 K A 213310.		DE-A- 2333487	31-01-74
		GB-A- 1425085	18-02-76
•		JP-A- 49044350	26-04-74
		NL-A- 7209936	22-01-74
		US-A- 3955618	11-05-76
		US-A- 4095647	20-06-78
CH-A- 519149	15-02-72	DE-A- 2044222	10-02-72
011 71 0202.10	•	FR-A- 2101906	31-03-72
		NL-A- 7110243	01-02-72
US-A- 3943964	16-03-76	AT-B- 318162	25-09-74
		BE-A- 769528	05-01-72
		CA-A- 955583	. 01-10-74
		CH-A- 545453	31-01-74
		DE-A- 2131607	20-01-72
		FR-A,B 2098219	10-03-72
		GB-A- 1359841	10-07-74
		NL-A- 7009990 SE-B- 358462	11 - 01-72 30-07-73
	27-01-76	AT-A,B 318666	11-11-74
US-A- 3934643	27-01-70	AT-A,B 321518	10-04-75
		DE-A,B,C 2230030	08-02-73
		FR-A,B 2147342	09-03-73
		GB-A- 1392740	30-04-75
		AU-B- 473500	24-06-76
		AU-A- 4642572	21-03-74
		CA-A- 985590	16-03-76
		CA-A- 969054	10-06-75
		DE-A,C 2242581	29-03-73
		DE-A- 2245152	29-03-73
		DE-A- 2245153	29-03-73
		DE-A- 2265239	24-02-77
		DE-A- 2265240	24-02-77
		FR-A- 2166905	17-08-73

RPO FORM POSTS

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9000042

SA 33985

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenns au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19/03/90 les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

US-A- 3934643 EP-A- 0212473	FR-A,B 2153118 FR-A,B 2153119 GB-A- 1388937 GB-A- 1413675 GB-A- 1388598 SE-B- 388027 US-A- 3893506 LU-A- 86046 JP-A- 62098191 US-A- 4674562 Aucun DE-A,B,C 2805841 FR-A- 2045022 AT-B- 323359	27-04-73 27-04-73 26-03-75 12-11-75 26-03-75 20-09-76 08-07-75 11-09-86 07-05-87 23-06-87
US-A- 3714981 06-02-73 US-A- 4387762 14-06-83	JP-A- 62098191 US-A- 4674562 Aucun Aucun DE-A,B,C 2805841 FR-A- 2045022	07-05-87 23-06-87 16-08-79 26-02-71
US-A- 4387762 14-06-83	Aucun DE-A,B,C 2805841 FR-A- 2045022	26-02-71
	DE-A,B,C 2805841 FR-A- 2045022	26-02-71
US-A- 4136733 30-01-79	FR-A- 2045022	26-02-71
	AT-B- 320891 BE-A- 872472 BE-A- 746377 CA-A- 977742 CH-A- 524547 DE-A- 1913579 DE-A- 1926744 FR-A, B 2035022 FR-A, B 2183120 FR-A, B 2417181 GB-A- 1435132 GB-A, B 2014298 GB-A- 1227903 GB-A- 1309911 JP-A, B 49041959 JP-A- 54108566 LU-A- 60472 NL-A- 7003220 NL-A- 7206063	10-07-75 10-03-75 30-03-79 31-07-70 11-11-75 30-06-72 22-11-73 24-09-70 26-11-70 18-12-70 14-12-73 07-09-79 12-05-76 22-08-79 15-04-71 14-03-73 19-04-74 25-08-79 05-05-70 22-09-70 06-11-73

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9000042

SA 33985

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19/03/90

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication		re(s) de la le brevet(s)	Date de publication
US-A- 4136733		SE-B- US-A- US-A- US-A-	380085 3965334 3644110 3664196	27-10-75 22-06-76 22-02-72 23-05-72
US-A- 4370547	25-01-83	Aucun		
US-A- 3327772		Aucun		

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.